

カナデンソリッドおよびオクシデノールの合成研究

著者	景山 正紀
号	695
発行年	1981
URL	http://hdl.handle.net/10097/24344

氏名・(本籍)	かげ 景	やま 山	まさ 正	のり 紀
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	理博第	695	号	
学位授与年月日	昭和56年	2月	25日	
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当			
研究科専攻	東北大学大学院理学研究科 (博士課程) 化学専攻			
学位論文題目	カナデンソリッドおよびオクシデノールの合成研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	吉越	昭	教授
				伊東
				教授
				高瀬
				嘉平
				助教
				加藤
				紀元

論文目次

第一章 序 論

第二章 ビスラクトン化反応とカナデンソリッドの全合成

第一節 次亜ヨウ素酸アシル誘導体を中間体とする新ビスラクトン化反応

第二節 (±)-カナデンソリッドの全合成

第三節 ビスラクトン化反応の拡張；エーテルラクトン化反応

第三章 オクシデノールの合成研究

第一節 鎖状の3，4-エポキシ-1，5-ジエン誘導体の合成

第一項 オクシデノール合成の鍵化合物である鎖状の3，4-エポキシ-1，5-ジエン体の合成

第二項 エチル 4，5-エポキシ-2，6-ジエノアート類の合成

第三項 1，2-ジアルケニルエポキシドの熱反応によるジヒドロオキセピン骨格への変換の試み

第二節 5, 9-ジメチル-7, 8-エポキシ-11-ヒドロキシ-(*E, E*)-5, 9-ウン
デカジエン酸ラク톤の合成と熱反応

第三節 3, 4-エポキシシクロデカー-1, 5-ジエン誘導体の合成の試み

第一項 ハロゲンを脱離基とした分子内置換反応の試み

第二項 オキシランとチオフェニルアリルカルバニオンによる分子内閉環反応の試み

第三項 ホルミル基とチオフェニルアリルカルバニオンによる閉環の試み

第四項 還元的カップリング反応による分子内閉環の試み

文 献

謝 辞

論文内容要旨

第一章

自然界には特異な構造をもつとともに、顕著な生理活性を示す有機化合物が多く、それらの合成研究も盛んに行われている。著者は合成手段の開発と生理活性の検索の見地から2個の γ -ラクトン環をもつカナデンソリッド、およびジヒドロオキセピン骨格をもつオキシデノールの構造に興味をもち、それらの合成研究を行った。

カナデンソリッド 1 は1968年に McCorkindale らにより、アオカビの一種 *Penicillium canadense* の代謝産物として単離され、構造研究が行われた化合物である。1 はハイイロカビなどの植物病原性カビ類の発芽を阻止する性質をもち、農薬などに利用できるという点で注目される。オキシデノール 2 はニオイヒバ *Thuja occidentalis* などの木材の精油成分から単離され、1970年に富田らにより構造が決定された。2 は特異なジヒドロオキセピン構造をもっているが、ジエニルエポキシド 3 の協奏的環化反応によって生合成されたと考えられている。(図1)。

合成に当り鍵反応として、1 ではオレフィンジカルボン酸 4 の一段階でかつ特異的なビスラクトン化反応、また 2 においてはジヒドロオキセピン骨格形成としてジアルケニルエポキシド 5 の熱反応をそれぞれ鍵段階として考えた(図2)。

第二章

ビスラクトン化反応として次の反応様式を考えた。すなわち、所定の位置に二重結合をもつオレフィンジカルボン酸 6 のヨードラクトン化反応の条件下ではヨードラクトン体 7 が生成するはずであるが、7 のヨウ素は良い脱離基と考えられるから、続くカルボキシレートイオンの S_N2 型の攻撃によりビスラクトン体 8 が生成するであろうと推定した(図3)。

ヨードラクトン 7 を単離することなく、直接 6 から 8 を得る反応条件を種々検討した結果、ジカルボン酸の銀塩を用い、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミドを溶媒としてヨウ素で処理し、次いで酢酸銀を加え60°Cで加熱する *one-pot* 反応を見出した。

これを種々の γ, δ -不飽和ジカルボン酸に適用し、比較的良好な収率で対応するビスラクトンを特異的に得ることができた(表1)。

次いで、このビスラクトン化反応を用い、カナデンソリッド 1 およびエピーカナデンソリッド 16 の全合成を行った。

9、および 13 を加水分解し 10、および 14 とし、さらにそれぞれをホルマリンおよびジメチルアミンで処理し 4、および 15 に変換した。4 にビスラクトン化反応を行い、1 を21%の収率で得ることができた。この反応では酸性生成物 11 も得られたが、その構造はジアゾメタン処理して得た 12 の構造から推定した。12 の 4 からの収率は14%であった。同様に 15 からは、16 (収率

13%) および17 (ジアゾメタン処理して18 (収率 8 %) として構造を決めた) を得た (図 4)。さらに、ビスラクトン化反応の拡張として、エーテルラクトン化反応も見い出した。やはりオキシカルボン酸の銀塩を用い、ビスラクトン化反応と同様な処理で、比較的良い収率で対応するエーテルラクトンを特異的に得た (表 2)。

第三章 第一節

ジアルケニルエポキシド体からジヒドロオキセピン体への変換を検討するため、オクシデノールの合成に有用な鍵化合物26および27と、二重結合に電子吸引性のエステル基を共役させて二重結合を活性化した29の合成および熱反応を行った。

26および27の合成については次の通りである。既知化合物19を出発原料とし順次臭化イソプロペニルマグネシウムとの反応、モノアセチル化、オルト酢酸エチルとの加熱、および加水分解を行って20とした (図 5)。20を Collins 酸化、1 当量の臭化メチルマグネシウムとの反応、次いで Collins 酸化により21を得た。21の活性化アルミナ処理してエピ化させ、Wittig 反応でオレフィン化し22に導いた。22を LiAlH_4 還元し23とし、23をアセチル化またはメチル化により24または25を得た。24、および25を60%酢酸処理でアセトナイド保護基をはずしたのち、テトラヒドロフラン (THF) -ヘキサメチルホスホルトリアミド (HMPT) 中、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) でジアニオンとし、1 当量の塩化トシルを加え、それぞれ26、および27を好収率で得た。

一方、プロパルギルアルコールのテトラヒドロピラニルエーテル28を出発原料として図 6 に示した一連の反応で29を得た。

得られた26、27および29の熱反応を種々の条件下で検討したが、目的のジヒドロオキセピン体は得られず、複雑な混合物のみが生成した。

第二節

鎖状のジアルケニルエポキシドの熱反応が失敗に終わったため、次に 1, 5 - ジエン系の 2 個の二重結合を接近させることを目的として、大環状エポキシラクトン23の合成および熱反応を行った。

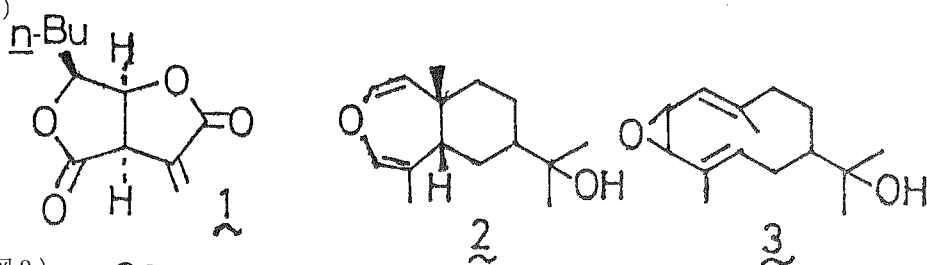
すでに述べた23を N-クロロコハク酸イミド-ジメチルスルフィドで処理し、次いで酢酸銀と反応させて30とし、メシル化したのちシアン化ナトリウムと加熱して31を得た。31をアルカリ水溶液と加熱し、次にヨウ化 1-メチル-2-クロロピリジニウムと反応させ、続いて加水分解し32に導いた。32の THF-HMPT 溶液を LDA でジアニオンにし、60°C に加熱してから 1 当量の塩化トシルを加え33を30~40%の収率で得た (図 7)。

33を脱気した NMR チューブ中、重ベンゼンを溶媒として加熱を試みたが複雑な混合物の生成が認められるのみであった。

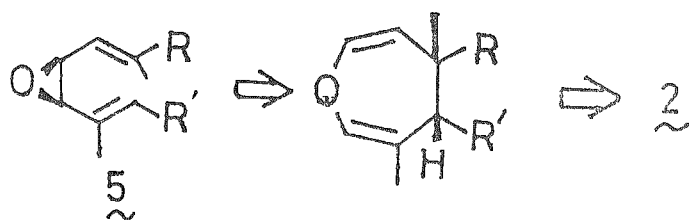
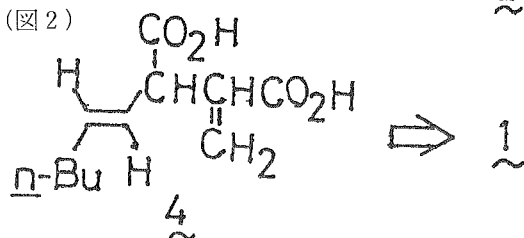
第三節

生合成経路で考えられている十員環エポキシジエンでの熱反応を試みるため、十員環化合物を鎖状化合物の閉環で合成することを試みた。その方法として (i) ハロゲンを脱離基としたカルバニオンによる閉環反応、(ii) オキシランとチオフェニルアリルカルバニオンによる閉環反応、(iii) ホルミル基とチオフェニルアリルカルバニオンによる閉環反応、および (iv) 還元的カップリング反応による閉環反応を検討した。(i) すでに述べた 31 から出発し、34 または 36 を経由してそれぞれ 35、および 37 を、また 30 から 38 を経由して 39 を得た (図 8)。しかし、これらアリルクロライド体を LDA など処理しても原料回収に終わった。一方 21 から得られるシスーアセトナイド 40 においては、コンホメーションが固定化され反応点が接近することが予想されるが、やはり原料回収に終わっている (図 9)。(ii) 22 から出発して 41 を得たが、この化合物の THF 溶液を $n\text{-BuLi} - 1$ 、4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン、または $\text{sec-BuLi-N,N,N',N'-}$ テトラメチルエチレンジアミンなどで処理した場合も原料回収に終わった (図 10)。(iii) 既知化合物 42 から得られた 42 および 44 を用い、マロン酸ジメチルのアルキル化反応を行い 45 とした。45 を加水分解、次いで Collins 酸化を行って 46 を得た (図 11)。46 を LDA 処理によってホルミル基とフェニルチオ基の α 位の間で閉環させようとしたが、ホルミル基が関与する複雑な生成物が得られるのみであった。(iv) モデル実験として、47 から出発し 48 を導き、48 を種々の条件下 (Zn-酢酸, Mg-HgCl₂-TiCl₄-THF など) で閉環させることを試みたが、すべて複雑な混合物を与えるのみであった。(図 12)。

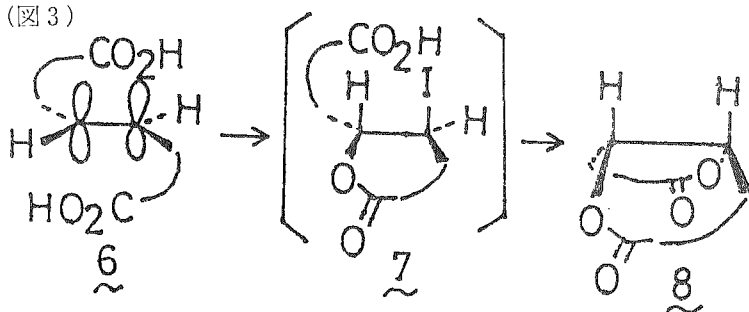
(图 1)



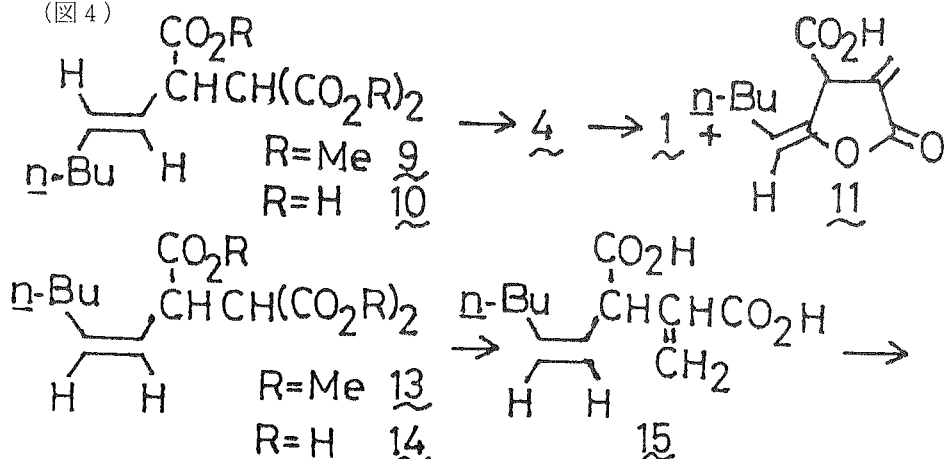
(图 2)

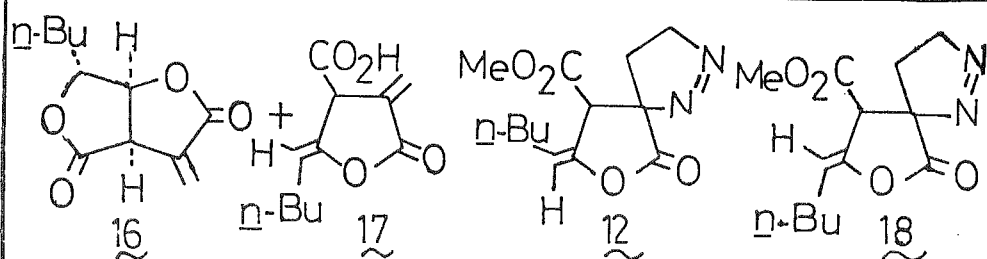


(图 3)

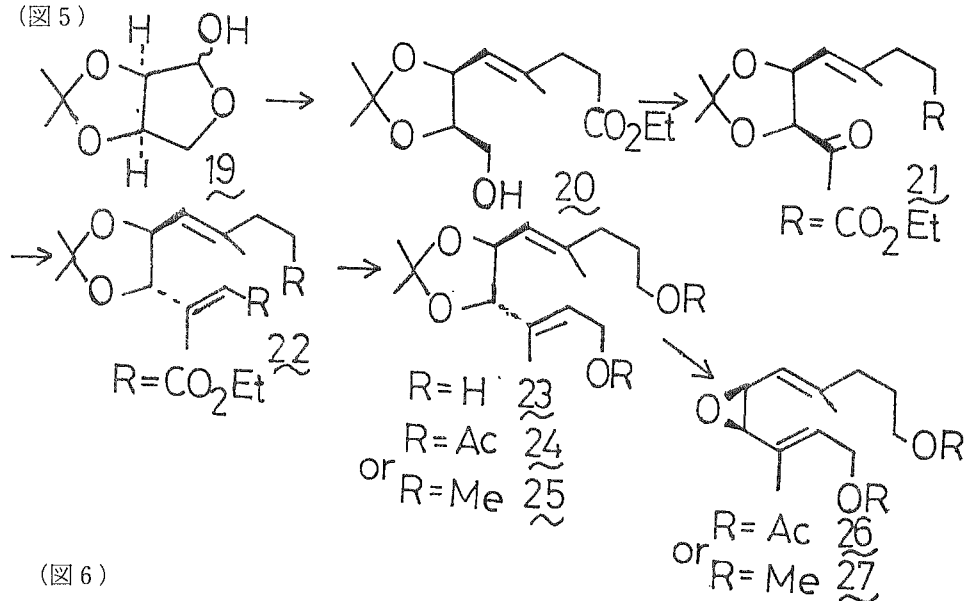


(图 4)

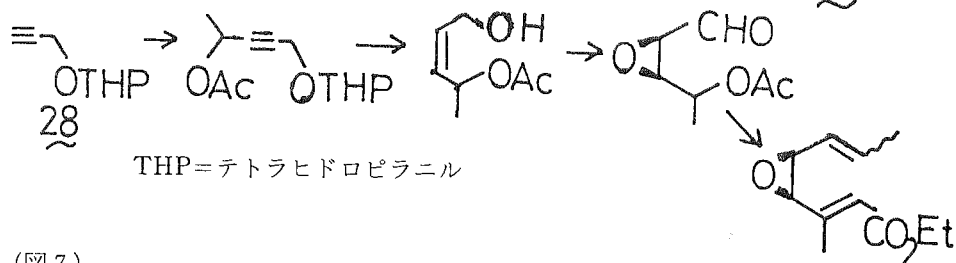




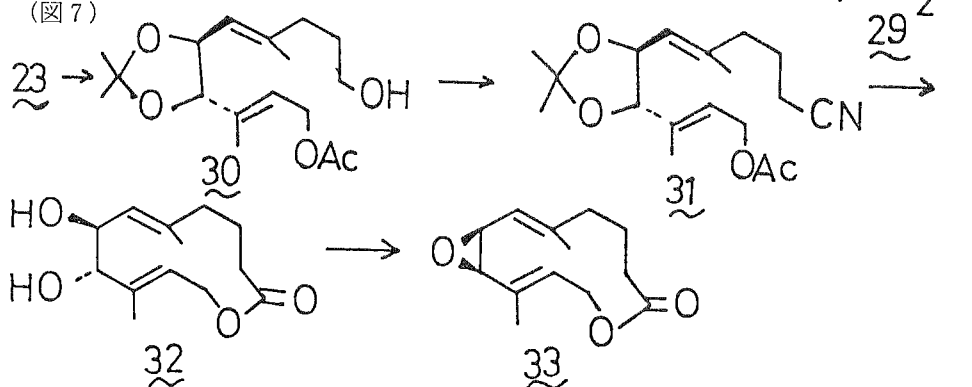
(図 5)



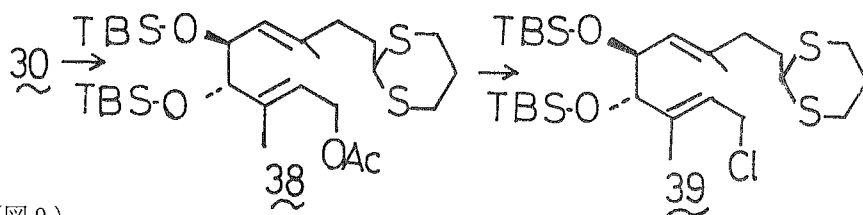
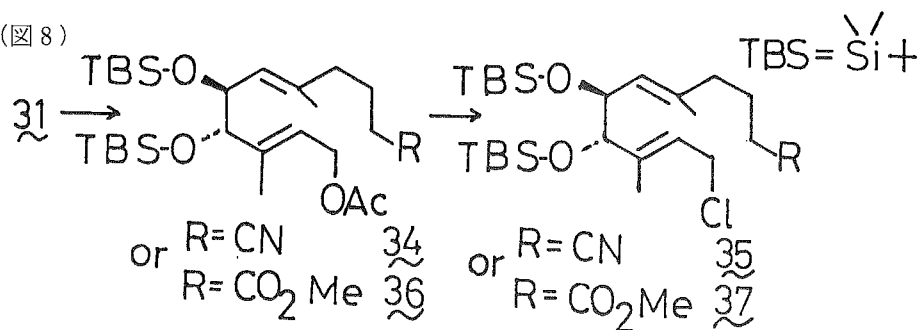
(図 6)



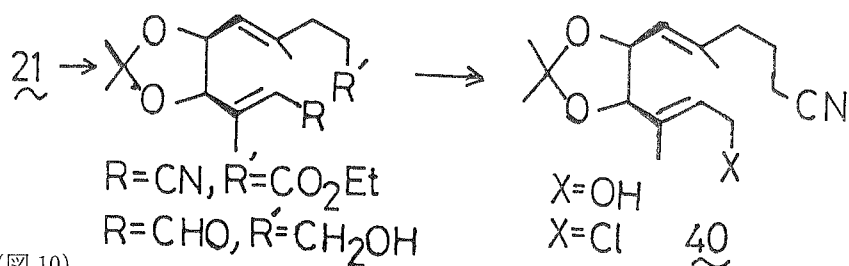
(図 7)



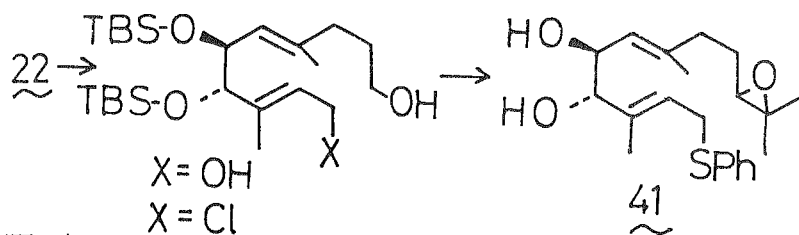
(图 8)



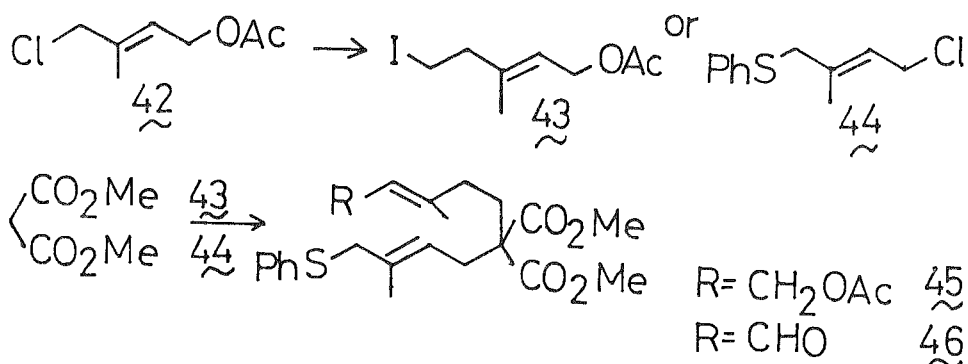
(图 9)



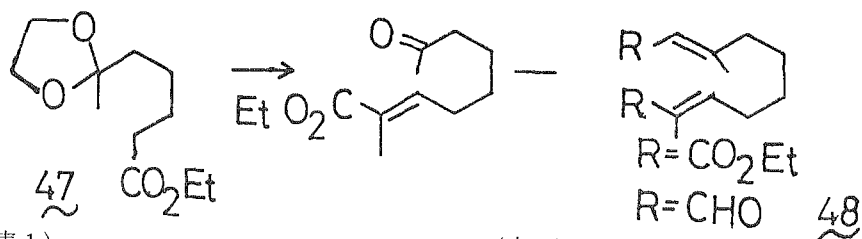
(图 10)



(图 11)



(図 12)



(表 1)

ビスラクトン	収率%
	92
	56
	60
	52
	77
	47

(表 2)

エーテルラクトン	収率%
	61
	58
	44
	37
	41

論文審査の結果の要旨

景山正紀提出の論文は抗生物質カナデンソリッドとセスキテルペノイドのオクシデノールの合成に関する研究であり、つぎの3章から成っている。

第1章序論につづき、第2章ではオレフィンジカルボン酸の銀塩をジメチルスルホキシドまたは *N,N*-ジメチルホルムアミド中でヨードおよび酢酸銀で処理して、一段階でビスラクトンを合成する新しいビスラクトン化反応を発見し、これを種々の基質に適用して一般性があることを認めた。これをカナデンソリッドの合成に利用した。すなわち *E*-ノナー1, 4-ジエン-2, 3-ジカルボン酸を立体選択的に合成し、これに本反応を適用したところカナデンソリッドが一段階で生成した。同様にしてエピカナデンソリッドも合成できた。さらに本反応をオレフィンヒドロキシカルボン酸にも適用したところ、種々のエーテルラクトン類を立体選択的に合成できることを見出している。

第3章ではジヒドロオキセピン環をもつことが特徴であるオクシデノールの合成を試みている。この化合物は3, 4-エポキシゲルマクラ-1, 5-ジエンの〔3, 3〕シグマトロピー転位によって生合成されると推定されている。著者は生合成類似の方法で合成することを計画し、予備実験としていくつかの鎖状3, 4-エポキシ-1, 5-ジエン類を合成し、その転位反応を種々の条件で試みたが、期待したジヒドロオキセピンは生成しなかった。これは遷移状態における立体障害が原因と考えられる。そこで10員環状の *E, E*-エポキシジエンの合成について種々のアプローチを試みた。これらのアプローチは二重結合に関して、必要な立体化学をもった鎖状化合物の閉環反応によって10員環を作ろうとするものであったが、種々の基質および閉環の条件を使ったにも拘らず、期待した閉環は起きず、この種の閉環は一般的には困難であることが判明した。

以上の著者のカナデンソリッドおよびオクシデノールに関した研究は、天然物合成における重要な知見を与えるものであり、このことは著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。よって景山正紀提出論文は理学博士の学位論文として合格と認める。